

加味四物汤降压作用及对左心室肥厚影响的研究

毛秉豫*, 黄显章

(南阳理工学院国医学院, 河南 南阳 473004)

[摘要] **目的:**观察加味四物汤降压及对左心室肥厚的作用。**方法:**将自发性高血压大鼠(SHR)分为模型组、加味四物汤高、中、低剂量组(31.52, 15.74, 7.81 g·kg⁻¹)及牛黄降压丸(0.17 g·kg⁻¹), 卡托普利组(7.88 g·kg⁻¹)。测定用药后各时段的血压变化,并在用药前及8周后分别观察左心室质量指数(LVMI)、心肌胶原含量及I, III型胶原比值和心肌组织形态学改变。**结果:**加味四物汤各剂量可使血压不同程度下降,连续给药8周高剂量组血压显示持续降低,与模型组比较有显著性差异($P < 0.01$)。各剂量组左室质量指数(LVMI)均减小,高剂量组及卡托普利组与模型组比较存在显著差异($P < 0.05$)。各药物组I、III胶原比值不同程度的改善。形态学观察显示,与模型组比较,加味四物汤组的心肌纤维结构与分布较好,断裂、坏死和水样变性较轻,胶原沉着较少,毛细血管腔开放,周围渗出较少。**结论:**加味四物汤具有一定的降压作用,可能对SHR的左心室肥厚有改善作用。

[关键词] 加味四物汤;自发性高血压大鼠;降压;左心室肥厚

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0171-04

Effect of Supplemented Siwu Decoction on Blood Pressure and Left Ventricular Hypertrophy in Spontaneous Hypertension Rats

MAO Bing-yu*, HUANG Xian-zhang

(ZHANG Zhong-jing College of Traditional Chinese Medicine, Nanyang Institute of Technology, Nanyang 473004, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Supplemented Siwu Decoction (SSWD) on blood pressure and left ventricular hypertrophy of spontaneous hypertension rats (SHR). **Method:** Sixty SHR were randomly divided into six groups ($n = 10$, each): SSWD high dose group (31.52 g·kg⁻¹·d⁻¹), SSWD middle dose group (15.74 g·kg⁻¹·d⁻¹), SSWD low dose group (7.81 g·kg⁻¹·d⁻¹), model group (with normal saline), Niu Huang Jiangya Wan group (0.17 g·kg⁻¹·d⁻¹) and Captopril group (7.88 g·kg⁻¹·d⁻¹). SBP and left ventricular mass index (LVMI), the content of left ventricular myocardial interstitial collagen and the collagen ratio of type I to type III at each groups were measured. **Result:** SSWD of high dose reduced SBP significantly compared with the model group ($P < 0.01$), the antihypertensive effect was remaining and lasting during whole investigation. LVMI of high dose group reduced remarkably compared to that in the model group ($P < 0.05$), the content of left ventricular myocardial collagen was lower than that in the model group, the deposition of left ventricular myocardial interstitial collagen of high dose group decreased pronouncedly compared to the model group. The outcomes from the microscope and electronic microscope indicated that the damages in SSWD group were much slighter than those of the model group. **Conclusion:** SSWD could effectively lower blood pressure and led to regression of left ventricular hypertrophy in SHR.

[Key words] Supplemented Siwu Decoction; spontaneous hypertension rat; blood pressure; left ventricular hypertrophy

[收稿日期] 2010-03-11

[通讯作者] * 毛秉豫, Tel: 0377-62071305, E-mail: maobingyu2005@126.com

加味四物汤为中医经典名方“四物汤”衍化而来,具有养血滋阴、平肝潜阳、活血通络的功效。该方中许多药物的组分具有血管活性,能改善血管舒缩功能、抗心肌纤维化^[1]。高血压并发左心室肥厚是高血压病靶器官损伤重要表现和导致心功能衰竭的主要原因。本研究采用自发性高血压大鼠(SHR),探讨该方干预后降压及改善左心室肥厚的作用。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SHR 大鼠 60 只,14 周龄,雌雄各半,上海史莱克实验动物中心,合格证号 SCXK(沪)2003-0003。

1.2 药物 加味四物汤由川芎、当归、熟地黄、白芍、钩藤、草决明、夏枯草、桑寄生、地龙等 12 味药物组成,药材由天士力医药有限公司提供。常规粉碎、煎煮后,置水浴浓缩至含生药 1.62 g·mL⁻¹;牛黄降压丸为中新药业公司产品,批号 0484035;卡托普利为天津华新医药公司产品,批号 20040901。

1.3 仪器 RBP-1B 型大鼠血压心率仪(中日友好临床医学研究所);CS-9300PC 薄层色谱扫描仪(日本,岛津公司);DYY-Ⅲ B 电泳仪(北京六一仪器厂);超速低温离心机(德国,贝克曼公司);722RS 型分光光度计(上海第二分析仪器厂);H-700 透射电镜(日本,日立公司)。

2 方法

2.1 分组及用药 按随机数字表分为 6 组,每组 10 只:加味四物汤高、中、低剂量组(分别为含生药 31.52,15.74,7.81 g·kg⁻¹),模型组予蒸馏水,牛黄降压丸组(0.17 g·kg⁻¹),卡托普利组(7.88 g·kg⁻¹)。均于试验前 1 h ig,1 次/d。Wistar 大鼠 10 只作为正常对照组。

2.2 血压测定 采用尾动脉容积无创测压法,在大鼠安静状态下,连续测收缩血压 3 次,取平均值。适应性测压约稳定 1 周后,开始正式试验,每日上午测

量。第 1 周每天测量血压,2,3,4,6,8 周每周记录血压 1 次,连续测 3 d 取平均值为该周血压值。

2.3 左心室质量测定及心肌取材 给药 8 周后,称体重(BW),颈动脉放血处死大鼠,开胸取出心脏,生理盐水冲洗残血,吸干,沿房室交界处剪去心耳、心房、大血管等,称取全心质量,剪除右心室游离壁,称取左心室+室间隔质量作为左心室质量(LVM);左心室质量指数(LVMI)=LVM/BW,作为左心室肥厚的指标。取中段横截面心肌组织,投入 10% 福尔马林固定。取左心室游离壁心肌组织约 1 mm³,置冰冷 2.5% 戊二醛(pH 7.2)中固定。将其余左心室用锡纸包裹,投液氮中保存备用。

2.4 心肌胶原含量及 I,Ⅲ型胶原比值测定 参照相关方法^[2]进行。

2.5 组织形态学观察 取 10% 福尔马林固定的心肌组织,常规制片,行 VG 染色,光镜下心肌细胞呈黄色,胶原纤维呈红色。行 HE 染色,观察心肌细胞的形态结构。取 2.5% 戊二醛固定的心肌组织,锇酸固定、脱水、包埋、行超薄切片,分别用光镜、透射电子显微镜观察心肌和血管结构。

2.6 统计方法 用 SPSS13.0 软件包进行统计学处理,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较用方差分析,两两比较用 *q* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 单次给药对血压的影响 见表 1。ig 加味四物汤后约 1 h 开始显示降压作用,3 h 高剂量组达到降压高峰,下降约 9 mmHg,与模型组比较有显著差异(*P* < 0.01),24 h 后收缩压仍比原收缩压低约 2 mmHg。中、低剂量组血压值亦下降,但幅度不及高剂量组。卡托普利组的降压高峰在药后 2-3 h,此时降压幅度在各药物组中最大,与模型组比较有显著差异(*P* < 0.01)。但随用药时间延长血压下降值小于高剂量组。

表 1 加味四物汤单次用药对血压的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	药前	药后 1 h	药后 2 h	药后 3 h	药后 4 h	药后 24 h
模型	-	183.9 ± 9.7	185.9 ± 11.2	188.7 ± 14.0	189.7 ± 11.9	189.8 ± 12.1	184.1 ± 9.5
牛黄降压	0.17	184.6 ± 10.3	184.1 ± 15.9	178.8 ± 11.7	180.2 ± 16.2	179.5 ± 10.6	183.6 ± 12.8
卡托普利	7.88	184.8 ± 13.9	177.2 ± 11.2 ¹⁾	168.9 ± 10.4 ³⁾	173.6 ± 12.30 ²⁾	177.2 ± 14.2 ¹⁾	183.5 ± 11.5
加味四物	31.52	183.9 ± 10.4	179.5 ± 6.7	173.9 ± 7.7 ²⁾	173.7 ± 7.8 ²⁾	174.3 ± 10.8 ²⁾	181.6 ± 8.7
	15.74	184.1 ± 11.8	180.2 ± 10.3	178.1 ± 15.2	176.8 ± 7.2 ¹⁾	179.3 ± 12.3	183.4 ± 13.6
	7.81	183.6 ± 9.7	180.7 ± 12.3	179.9 ± 11.4	178.5 ± 14.2	177.4 ± 14.7 ¹⁾	183.2 ± 14.9

注:与给药前比较¹⁾*P* < 0.05, ²⁾*P* < 0.01, ³⁾*P* < 0.001。

3.2 用药 8 周对血压的影响 见表 2。持续 ig 加味四物汤 2 周后高剂量组血压值明显降低,与模型组比较 $P < 0.05$ 。而给药 8 周后与模型组比较,高

剂量组血压下降值保持在 15 mmHg 左右 ($P < 0.01$)。中剂量组在第 6 周后亦显示降压作用 ($P < 0.05$)。

表 2 加味四物汤用药 8 周对 SHR 收缩压的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	基础血压	1 周	2 周	3 周	6 周	8 周
正常对照	-	129.7 ± 11.2 ³⁾	130.6 ± 12.5 ³⁾	128.0 ± 9.3 ³⁾	125.6 ± 8.9 ³⁾	127.6 ± 10.8 ³⁾	126.5 ± 10.6 ³⁾
模型	-	182.6 ± 13.9	183.3 ± 10.2	184.7 ± 9.7	187.4 ± 13.5	188.8 ± 13.2	188.2 ± 9.9
牛黄降压	0.17	182.4 ± 9.2	181.6 ± 17.5	180.6 ± 10.2	181.2 ± 12.9	177.2 ± 13.8 ¹⁾	181.7 ± 10.9
卡托普利	7.88	181.3 ± 14.6	173.5 ± 11.1 ²⁾	172.4 ± 10.6 ²⁾	170.4 ± 7.0 ²⁾	168.5 ± 12.2 ³⁾	171.5 ± 8.9 ²⁾
加味四物	31.52	181.8 ± 10.2	179.7 ± 10.2	177.6 ± 8.3 ¹⁾	175.8 ± 12.0 ¹⁾	173.7 ± 9.6 ²⁾	173.5 ± 5.8 ²⁾
	15.74	182.3 ± 10.8	181.0 ± 14.7	180.2 ± 13.8	178.3 ± 12.7	177.8 ± 13.5 ¹⁾	178.3 ± 12.8
	7.81	180.5 ± 7.4	180.1 ± 15.0	183.2 ± 14.5	181.4 ± 12.6	184.3 ± 9.5	185.1 ± 10.3

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ (表 3 同)。

3.3 用药 8 周对 LVMI、胶原含量及 I, III 胶原比值的影响 见表 3。各药物组 LVMI 均减小,其中加味四物汤高剂量组及卡托普利组与模型组比较 $P < 0.05$ 。各药物组显现左室胶原含量不同程

度下降,其中加味四物汤中剂量组与模型组比较有显著差异 ($P < 0.05$)。各药物组 I, III 型胶原比均有改善,与模型组比较 $P < 0.01 \sim P < 0.001$ 。

表 3 加味四物汤用药 8 周对左心室质量指数、胶原含量及 I, III 型胶原比值影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	LVM/g	LVMI/ $mg \cdot g^{-1}$	胶原/ $mg \cdot g^{-1}$	胶原 I / 胶原 III
正常对照	-	0.602 ± 0.10 ²⁾	2.35 ± 0.19 ²⁾	27.39 ± 5.20 ¹⁾	2.44 ± 0.80 ²⁾
模型	-	0.908 ± 0.08	4.10 ± 0.68	36.60 ± 5.72	6.03 ± 2.04
牛黄降压	0.17	0.860 ± 0.14	3.62 ± 0.54	32.62 ± 6.02	2.88 ± 1.13 ¹⁾
卡托普利	7.88	0.762 ± 0.15 ¹⁾	3.45 ± 0.50 ¹⁾	30.58 ± 7.78	3.00 ± 1.20 ¹⁾
加味四物	31.52	0.781 ± 0.10 ¹⁾	3.39 ± 0.38 ¹⁾	33.24 ± 6.33	2.69 ± 1.12 ¹⁾
	15.74	0.803 ± 0.17	3.60 ± 0.24	30.13 ± 6.27 ¹⁾	2.91 ± 0.79 ¹⁾
	7.81	0.885 ± 0.09	4.02 ± 0.57	33.32 ± 10.02	2.89 ± 1.15 ¹⁾

3.4 组织形态学的影响 模型组心肌纤维变粗、萎缩或断裂,排列紊乱,肌纤维间隙不清,或有较明显水样变性,细胞内容物呈颗粒状,有融合或坏死;加味四物汤组上述病变较轻,心肌纤维的分布接近正常,心肌纤维的断裂、坏死和水样变性呈局灶性,见图 1。模型组心肌组织血管周围有大面积胶原增生,心肌中有散在较大片状胶原分布,明显多于正常

对照组。加味四物汤组心肌组织及血管周围胶原呈点状或丝状分布,明显少于模型组,见图 2。电镜显示,模型组心肌细胞间距增大,毛细血管狭窄或闭合,腔内可见血小板黏附,内皮细胞饮泡增加,基底膜增厚;血管外较多血性渗出,其间可见吞噬细胞、溶酶体。加味四物汤组心肌细胞及毛细血管结构较好,毛细血管腔开放,血管内皮细胞紧靠实质细胞,

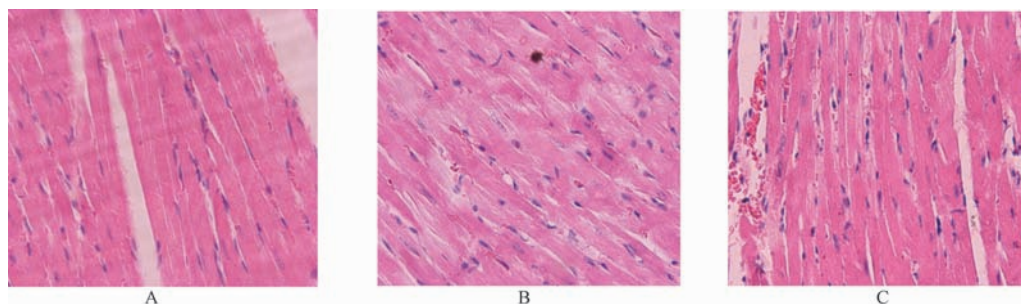


图 1 心肌组织切片 (HE, ×200)

A. 正常对照组; B. 模型组; C. 加味四物汤 31.52 $g \cdot kg^{-1}$ 组

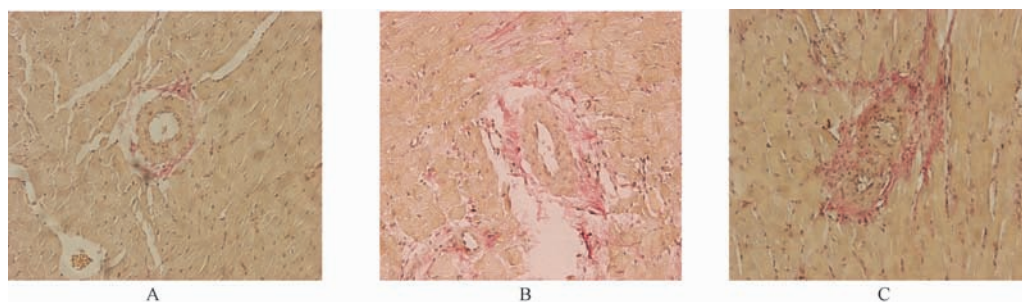


图 2 心肌组织切片 (VG, $\times 100$)

A. 正常对照组; B. 模型组; C. 加味四物汤 $31.52 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组

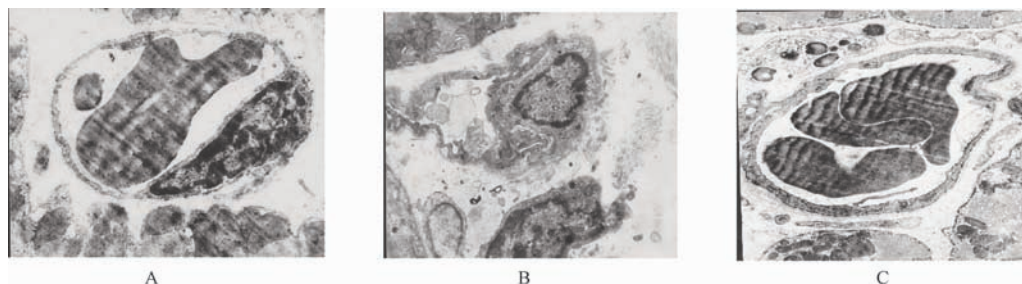


图 3 心肌组织切片 (电镜, $\times 13\ 500$)

A. 正常对照组; B. 模型组; C. 加味四物汤 $31.52 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组

血管外仅少量渗出,未见溶酶体、线粒体,有少量胶原物质沉着,见图 3。

4 讨论

加味四物汤为一复方制剂,方中当归、川芎等活血化瘀药物能调节 ET, Ang II 等多种血管活性物质的含量和活性,抑制心肌及血管平滑肌细胞增殖、抗缺血损伤及抗脂质过氧化损伤;钩藤抑制血管运动中枢,扩张外周血管,阻滞交感和交感神经节,并能抑制神经末梢递质释放;草决明、珍珠母、白芍改善血液流变性异常,降低血脂^[1]。本研究中高、中、低 3 个剂量均有降低 SHR 血压的作用,单次给药 2-3 h 达到降压高峰,连续给药 8 周则高、中剂量组显示持续的降压效果,并呈现量效依赖趋势。

持续血压升高是促使左室肥厚形成的最重要因素,高血压发生左室肥厚的几率达 30% ~ 60%。高血压左室肥厚的心肌组织结构主要变化:①心肌细胞的肥大,肥大的心肌细胞合成蛋白质能力增加,肌小节并联增加,从而引起心室壁增厚、心腔扩大、左室重量增加。②心肌间质成分和血管结构的变化,即间质成纤维细胞的肥大增生及其合成的胶原含量增加和比例改变使心肌间质纤维化,限制心肌细胞的伸缩,影响心脏舒缩功能^[3]。SHR 在出生 6 周后即可观察到心肌纤维胶原的沉积,14 周时左室重和左室质量指数已明显高于正常鼠。本试验

连续给药加味四物汤 8 周后降低 SHR 左心室质量及左心室质量指数,减少心肌中 I 型胶原的含量、增加 III 型胶原的含量并调整二者比例,改善了心肌胶原网的构架。该方还显示较好改善毛细血管结构,使管腔开放、周围渗出减少、胶原沉着减低,心肌纤维分布接近正常,减轻心肌损伤。左心室肥厚是原发性高血压的重要并发症,左心室肥厚及心肌间质纤维化则是左心室重构主要病理改变。降低血压水平的同时,预防和逆转左心室肥厚对防治高血压病以及改善预后、降低病残病死率有重要意义。

虽然该方在实验中显现降低血压和逆转 SHR 左室肥厚及心肌间质纤维化的作用,但其作用环节和作用机制还需更深入的研究。

[参考文献]

- [1] 李琳,黄力. 中医药治疗原发性高血压病的现代研究进展[J]. 高血压杂志,2006,14(6):429.
- [2] 李玉瑞. 细胞间质的生物化学及研究方法[M]. 北京:人民卫生出版社,1988:177.
- [3] Alan H, Fadi A. From left ventricular hypertrophy to congestive heart failure: management of hypertensive heart disease[J]. Prog Cardiovasc Dis, 2006, 48:326.

[责任编辑 何伟]